

Peranan miRNA-200 dalam tahapan metastasis kanker

Salinah^{1*}, Puspita Eka Wuyung¹

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta
salinahsyarif@gmail.com

Abstrak

MikroRNA merupakan bagian dari keluarga besar *non-coding RNA* yang secara negatif meregulasi ekspresi gen pengkode protein paska transkripsi melalui pasangan basa antara 5' *seed region* miRNA dengan 3' *untranslated region* dari mRNA. Berbagai studi telah menunjukkan adanya peran penting miRNA pada perkembangan kanker. Keluarga miR-200 termasuk mikroRNA yang berperan dalam inisiasi hingga tahap metastasis kanker. miR-200 terdiri dari 5 anggota yaitu miR-200a, -200b, -200c, -141, dan -429. Keluarga miR-200 berperan pada tiap tahapan metastasis yaitu mulai dari pertumbuhan tumor, angiogenesis, invasi ke jaringan sekitar, transisi dari epitelial ke mesenkimal, migrasi sel tumor, intravasasi sel tumor, kemampuan survival sel tumor di dalam sirkulasi, dan ekstrasvasasi sel tumor serta kolonisasinya.

Kata kunci: kanker, metastasis, mikroRNA, miR-200

Abstract

The Role of miRNA-200 in Cancer Metastasis Stages. MicroRNAs are part of a large, non-coding RNA family that negatively regulates the expression of post-transcriptional protein genes through base pairs between 5' seed region miRNAs with 3' untranslated regions of mRNA. Several studies have shown the important role of miRNA in cancer development. The miR-200 family is part of microRNAs that play roles in initiation to the stage of cancer metastasis. miR-200 consists of 5 members of miR-200a, -200b, -200c, -141, and -429. The miR-200 family play roles in each stage of metastasis from tumor growth, angiogenesis, invasion to surrounding tissues, transition from epithelial to mesenchims, tumor cell migration, tumor cell intravasation, tumor cell survival, and tumor extravasation and the colonization of tumor cells.

Keywords: cancer, metastasis, microRNA, miR-200

1. Pendahuluan

Metastasis merupakan penyebaran sel-sel ganas yang menandai proses lanjut dari penyakit kanker. Metastasis melibatkan berbagai tahap di mana sel kanker dapat memisahkan diri dari tumor primer ke jaringan yang lebih jauh dan berkolonisasi pada organ lain membentuk tumor sekunder.¹ Sel kanker akan berintrasvasi ke aliran darah atau kelenjar getah bening dan dapat bertahan hidup selama proses transportasi di pembuluh darah atau limfe. Selanjutnya sel-sel kanker mampu berekstrasvasasi dan membentuk tumor sekunder serta berkolonisasi pada organ lain. Sel kanker yang bermetastasis telah mengalami modifikasi genetik dan epigenetik

yang mendukung pertumbuhan, invasi dan metastasis.²⁻⁴

Perkembangan teknologi di bidang molekuler memberikan dampak yang signifikan terhadap pemahaman kita mengenai kanker mulai dari patogenesis, pengembangan terapi termasuk peranan dan mekanisme mikroRNA pada metastasis. MikroRNA (miRNA) diketahui merupakan regulator penting pada ekspresi mRNA secara umum baik pada proses fisiologis maupun patologis, seperti pada fase perkembangan kanker.^{4,5}

Disregulasi miRNA terjadi pada berbagai tipe kanker dan berkaitan dengan inisiasi tumor, resistensi obat dan metastasis. Keluarga miRNA yang telah terbukti berperan sebagai pro metastasis dan anti metastasis

dikelompokkan menjadi metastamir. Metastamir yang berperan dalam promosi metastasis diantaranya yaitu miR-10b, -373, -502c, -21, -143, -182, sedangkan yang berperan dalam menekan metastasis adalah miR-335, -206, -146a/b, -31, dan -200.⁵

Keluarga miR-200 diketahui terlibat dalam regulasi proses biologis seperti regulasi *epithelial to mesenchymal transition* (EMT) atau *mesenchymal to epithelial transition* (MET), *stem cell*, kanker *stem cell*, proliferasi, dan resistensi obat. Selain itu keluarga miR-200 dilaporkan juga berperan dalam menghambat migrasi sel dan invasi melalui target ZEB pada berbagai jenis kanker seperti kanker payudara, kandung kemih dan ovarium.^{1,5}

2. Pembahasan

2.1 Definisi dan Biogenesis MikroRNA

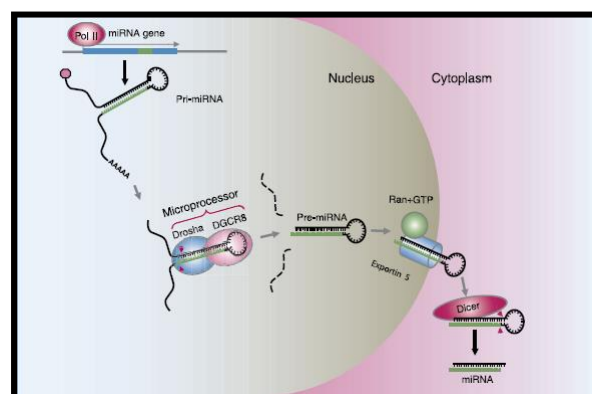
MikroRNA pertama kali ditemukan pada tahun 1993 namun istilah mikroRNA baru diperkenalkan pada tahun 2001.² miRNA lin-4 adalah mikroRNA yang pertama kali ditemukan dan berperan meregulasi waktu perkembangan larva nematoda *Caenorhabditis elegans* dengan represi translasi gen lin-4.⁶

miRNA merupakan molekul RNA untai tunggal tidak menyandi (*non-coding RNA*) yang terdiri dari 19-25 nukleotida. miRNA berperan dalam regulasi gen pada tahap paska transkripsi, mengikat sekuens spesifik yang umumnya terdapat pada region 3' dari mRNA yang tidak ter-translasi (*untranslated region*) serta menyebabkan represi atau degradasi paska transkripsi mRNA bersangkutan dalam sel yang berproliferasi.⁷⁻¹³

Berdasarkan data yang dirilis miRBase hingga saat ini kurang lebih 2.578 miRNA matur pada manusia telah diidentifikasi dan meregulasi lebih dari 30% transkripsi mRNA.^{1,8,14} miRNA dapat ditemukan di antara intron dan berbagi regulasi promotor dengan gen *host* atau dapat pula memiliki promotor serta regulasi transkripsi sendiri.^{8,12}

miRNA ditranskripsikan oleh RNA *polymerase* II menjadi miRNA primer (*pri-miRNA*) yang memiliki 5' *cap* dan *poly-A tail* dengan panjang beberapa kilobasa. *Pri-miRNA* yang masih berada dalam nukleus selanjutnya dipecah oleh enzim ribonuklease III Droscha dan protein pengikat DNA untai ganda (*double stranded DNA*) Pasha/DCGR8 menjadi struktur pre-miRNA berbentuk *hair-pin loop* yang memiliki panjang 70-100 nukleotida, kemudian dibawa ke sitoplasma oleh exportin 5/Ran GTP. Pre-miRNA selanjutnya diproses oleh enzim Dicer (enzim ribonuklease III) menjadi miRNA matur yang besarnya 21-23 nukleotida. Dicer juga mengawali pembentukan *RNA-induced silencing complex* (RISC) yang bertanggung jawab atas terjadinya *gene silencing* dengan cara mengikat dupleks miRNA. miRNA dapat ditranskripsikan sebagai unit tunggal atau sebagai kluster. miRNA yang ditranskripsikan sebagai kluster disebut sebagai "*polycistronic miRNA*".^{10,12,15}

Dicer bersama-sama dengan partnernya Loqs-TRBP melaksanakan pemotongan kedua pada pre-miRNA untuk menghasilkan dupleks miRNA matur. Dupleks ini kemudian masuk ke dalam kompleks protein ketiga yaitu RISC yang menghasilkan dan mengarahkan miRNA matur ke sasarannya. miRNA matur kemudian berikatan pada regio 3'UTR dan regio penyandi miRNA sasaran.^{1,10,12,13}



Gambar 1. Biogenesis mikroRNA¹⁶

miRNA mengenali sasarannya berdasarkan sekuen komplementer. Sebagian miRNA matur komplementer dengan satu atau lebih

mRNA. Pada manusia, situs komplementer ini biasanya terletak pada regio 3' mRNA sasaran yang tidak diterjemahkan. Agar menjadi efektif, miRNA matur membentuk kompleks dengan RISC. miRNA yang terinkorporasi dalam *silencing complex* tersebut dapat berikatan dengan mRNA sasaran melalui pasangan basa (*base pairing*). Pasangan basa ini selanjutnya menyebabkan inhibisi translasi protein dan atau degradasi mRNA. Konsekuensinya adalah kadar protein gen sasaran berkurang, tetapi kadar miRNA sendiri dapat berkurang ataupun tidak. Sekuens awal dari miRNA yang terdiri dari 7-8 nukleotida pada ujung 5' penting untuk mengarahkan target yang efisien dan miRNA yang memiliki sekuens awal yang sama secara teoritis meregulasi ekspresi dari bagian gen yang sama.^{7,13,17-19}

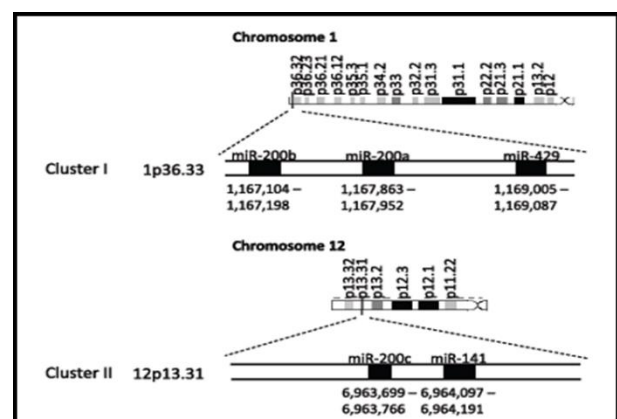
2.2 Fungsi MikroRNA

miRNA diketahui memiliki peranan signifikan dalam regulasi berbagai proses selular, biologis dan patologis termasuk diferensiasi, progresi, apoptosis, dan proliferasi sel kanker. Molekul miRNA berperan pula pada translasi dan stabilitas dari mRNA termasuk gen-gen yang memediasi proses pada karsinogenesis, termasuk respon imun, metabolisme, inflamasi, kontrol siklus sel, replikasi virus, diferensiasi sel punca, dan perkembangan pada manusia.^{6,9}

2.3 Keluarga miR-200

Keluarga miR-200 merupakan kelompok miRNA yang banyak diteliti keterkaitannya dengan kanker mulai dari tahap inisiasi, metastasis, diagnosis, hingga terapi. miR-200 memiliki sifat lestari pada spesies vertebrata dan banyak diekspresikan pada sel-sel epitel. Keluarga miR-200 terdiri dari 5 anggota yang membentuk klaster dan berlokasi pada dua regio genom berbeda. Klaster I miR-200 berlokasi pada regio intergenik kromosom 1 yang terdiri dari miR-200b, -200a, dan -429 sedangkan klaster II berlokasi pada kromosom 12 yang terdiri dari miR-200c dan -141.²⁰

Selain pengelompokan di atas, keluarga miR-200 juga dapat dibagi menjadi dua grup fungsional berdasarkan kesamaan pada *seed sequences*. miR-200b, -200c, dan -429 memiliki *seed sequences* yang sama sehingga termasuk dalam grup fungsional I sedangkan grup fungsional II yang berbagi *seed sequences* yang sama terdiri dari miR-200a dan -141. Kedua grup fungsional ini hanya berbeda pada satu nukleotida yaitu AAUACUG untuk miR-200b/200c/429 and AACACUG untuk miR-200a/141.²⁰



Gambar 2. Klaster keluarga miR-200 yang berlokasi pada dua kromosom yang berbeda²

		Seed Sequence
Functional Group I	miR-200b	UAAUACUGCCUGGUAAGAUGA
	miR-200c	UAAUACUGCCGGGUAAGAUGGA
	miR-429	UAAUACUGUCUGGUAACCGU
Functional Group II	miR-141	UAAACUGUCUGGUAAGAUGG
	miR-200a	UAAACUGUCUGGUAACGAUGU

Gambar 3. Kelompok keluarga miR-200 berdasarkan sekuens²

Ekspresi dari keluarga miR-200 dapat diatur melalui interaksi dan modifikasi pada promotornya. Modifikasi promotor pada tiap klaster miR-200 dapat menyebabkan hilangnya ekspresi keluarga miR-200 pada kanker. Regio promotor klaster miR-200c/-141 menunjukkan terjadinya hipermetilasi pada kanker sedangkan klaster miR-200b/-200a/-429 dihilangkan secara primer melalui modifikasi grup *polycomb* yang dimediasi histon. Selain

itu, region promoter dari keluarga miR-200 dapat berikatan dengan faktor transkripsi *zinc finger e-box bind homeobox 1* (ZEB1) dan 2 (ZEB2 atau SIP1), *specificity protein 1* (Sp1), dan p53. Ketika berikatan ZEB1 dan ZEB2 dapat menghambat transkripsi dari keluarga miR-200 secara keseluruhan. Ikatan dengan Sp1 menunjukkan adanya kecenderungan untuk aktivasi transkripsi miR-200b/200a/429 sedangkan ikatan dengan p53 memicu aktivasi transkripsi dari miR-200c/141.¹²

Penelitian yang dilakukan oleh Kolesnikoff dkk menunjukkan aktivasi transkripsi miR-200b/200a/429 yang dimediasi oleh Sp1 dapat diganggu oleh adanya ekspresi dan interaksi ZEB1/2 dengan promoter miR-200.^{2,12}

2.4 Peranan Keluarga miR-200 Terhadap Metastasis

Peranan keluarga miR-200 terhadap pertumbuhan tumor, angiogenesis, dan invasi ke jaringan sekitar

Sel yang mengalami transformasi menjadi ganas akan melewati batas tumbuhnya dan menjadi tidak terkontrol. Pertumbuhan yang tidak terkontrol ini yang selanjutnya memicu pembentukan tumor primer. Selain menunjukkan kemampuan untuk menghambat transformasi sel menjadi ganas, miRNA-200 juga dapat menghambat pertumbuhan tumor. Sebagai contoh adalah penguatan ekspresi miR-200a pada meningioma atau ekspresi miR-429 pada SW260 sel karsinoma kolorektal, keduanya mengurangi pertumbuhan tumor *xenograft* ketika diinjeksikan ke sisi SCID atau tikus *nude*. Namun hasil penelitian yang melaporkan efek miR-200b pada pertumbuhan tumor *xenograft* tidak konsisten pada beberapa penelitian. Beberapa studi menunjukkan ekspresi miR-200 menekan pertumbuhan tumor sedangkan yang lain menunjukkan efek yang minimal atau tidak ada efek sama sekali.⁴

Saat ukuran tumor mencapai 1-2 mm, sel-sel yang berada di tengah tumor mengalami kondisi hipoksia dan tidak memperoleh nutrisi

yang cukup untuk tumbuh. Untuk mengatasi kondisi ini maka tumor harus memulai angiogenesis yang memungkinkan pembuluh darah baru terbentuk di dalam tumor. Beberapa studi menunjukkan miR-200 dapat menghambat angiogenesis.⁴

miR-200b secara langsung menargetkan *vascular endothelial growth factor A* (VEGFA) yaitu ligan yang merupakan faktor penentu utama pada aktivasi dari program angiogenik. Selanjutnya, keluarga miR-200 juga menargetkan reseptor VEGF, misalnya pada sel kanker paru A549.²

Studi oleh Roybal dkk menunjukkan ekspresi yang stabil dari klaster I miR-200 mengurangi protein dan level mRNA dari reseptor tirosin kinase Flt1 (VEGFR1) pada adenokarsinoma paru sel 344SQ.²¹

Sebagai tambahan, miR-200a dan miR-200b juga secara langsung menargetkan ligan pro-angiogenik interleukin 8 (IL-8) dan *chemokine* (C-X-C motif) ligan 1 (CXCL1) untuk meregulasi angiogenesis pada kanker ovarium. Seluruh data ini menunjukkan famili miR-200 memainkan peran penting pada tahapan metastasis dengan cara *downregulating* komponen yang terlibat dalam angiogenesis.^{2,22}

Efek famili miR-200 terhadap *epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT) dan migrasi sel tumor

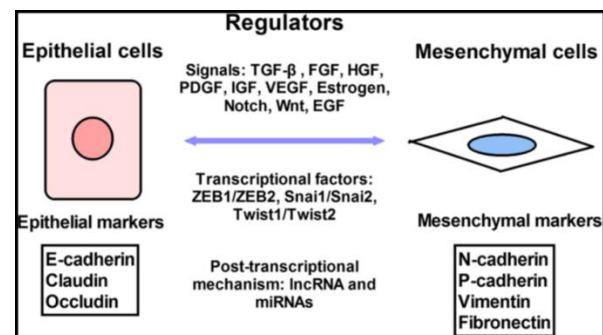
Salah satu kemampuan yang harus dimiliki sel tumor agar dapat bermetastasis adalah kemampuan untuk berpindah dari tumor primernya. Salah satu yang paling banyak diteliti saat ini adalah *epithelial-to-mesenchymal transition* (EMT). EMT merupakan proses di mana sel epitelial yang normalnya bersifat polar berubah menjadi sel yang bersifat mesenkimal. Pada tahap EMT, sebuah sel memperoleh karakteristik sel mesenkimal dan menjadi lebih motil serta invasif. Selain perubahan morfologi ini terdapat pula perubahan protein yang diekspresikan, peningkatan produksi faktor transkripsi dan enzim yang mendegradasi

matriks ekstraselular di dalam sel. EMT terjadi secara alami selama embriogenesis, namun sekarang dipertimbangkan sebagai kontributor utama terjadinya metastasis pada kanker yang berasal dari sel epitel.^{2,11,13,23,24}

EMT digambarkan sebagai sebuah kondisi reversibel dimana sel epitel kehilangan kontak antar sel dan memperoleh karakteristik mesenkim. Kondisi ini melibatkan pemrograman ulang dari sel termasuk hilang atau redistribusi dari protein junctional spesifik epitel misalnya E-cadherin dan memunculkan penanda mesenkim misalnya vimentin dan N-cadherin. Sel mesenkimal yang dihasilkan memiliki morfologi bentuk *spindle* dan memperoleh kemampuan migrasi yang meningkat. EMT memiliki peranan penting pada tahapan embrionik pada vertebrata, memungkinkan pergerakan sel yang dibutuhkan untuk tahapan gastrulasi dan juga digunakan pada delaminasi neural crest, pembentukan katup jantung, fusi palatum, dan pada berbagai perkembangan jaringan dan organ. Kebalikan dari EMT yaitu MET (*mesenchymal to epithelial transition*) juga penting pada pembentukan epitel nefron ginjal.^{11,22,23,25}

Dua ciri khas penting pada EMT adalah hilangnya marker epitel seperti E-cadherin yaitu protein adhesi antar sel dan peningkatan ekspresi marker mesenkimal seperti ZEB1, ZEB2 serta faktor transkripsi yang menginduksi EMT lainnya. ZEB1 dan ZEB2 berperan sebagai represor E-cadherin dengan secara langsung berikatan dengan E-boxes pada promoter E-cadherin. ZEB1 dan ZEB2 secara langsung terlibat dalam pengontrolan EMT dengan menekan ekspresi E-cadherin dan ekspresinya mendorong terjadinya sel migrasi dan invasi. Keluarga miR-200 berperan penting dalam regulasi EMT dengan menargetkan ZEB1 dan ZEB2 melalui interaksi langsung dengan region 3' UTR nya. Dengan melakukan *downregulation* terhadap ekspresi ZEB1 dan ZEB2 maka miR-200 secara efektif dapat meningkatkan kadar E-cadherin dan menjaga sel tetap pada sifat

epitelnya. Namun, ZEB1 dan ZEB2 juga dapat berikatan dengan situs E-box yang dekat dengan situs mulainya transkripsi pada setiap klaster miR-200 sehingga menghambat transkripsinya dan menghasilkan umpan balik negatif. Dengan demikian ZEB1 dan ZEB2 dapat mempertahankan fenotip mesenkimal dari sel dengan menekan transkripsi dari E-cadherin dan famili miR-200. Oleh karena itu kondisi saling mempengaruhi antara keluarga miR-200 dan ZEB1/ZEB2 berperan penting dalam mendorong sel menjadi EMT atau tidak.^{2,11-13,24,26,27}



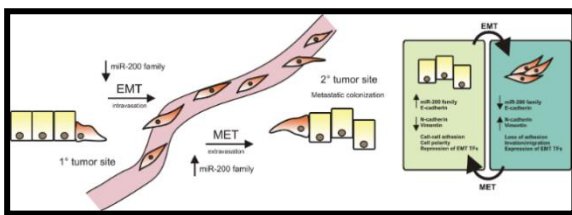
Gambar 4. Mekanisme Regulasi EMT dan MET²³

Migrasi sel merupakan tahapan penting pada jalur kaskade metastase dimana sel tumor berpindah dari tumor primer dan memasuki aliran darah. Penelitian menunjukkan miR-200 dapat menekan migrasi sel. Gregory dkk pertama kali melaporkan efek inhibisi dari miR-200 terhadap sel migrasi dengan menggunakan *transwell migration assay*. Dengan menggunakan inhibitor spesifik miR-200 grup ini menemukan inhibitor miR-200 meningkatkan migrasi sel dari sel epitel ginjal anjing Madin-Darby, dan menyimpulkan bahwa famili miR-200 menghambat migrasi sel.²⁸

Penelitian yang sama juga dilakukan oleh Park dkk, yang menemukan adanya ekspresi miR-200a/c pada sel kanker payudara yang memiliki sifat metastasis tinggi MDA-MB231 secara signifikan kemampuan motilitasnya menurun pada pemeriksaan dengan menggunakan *transwell migration assay*.²⁷

Kedua studi tersebut juga menunjukkan bahwa sel-sel yang telah melewati tahapan

EMT mengalami peningkatan motilitas dan ekspresi marker mesenkimial yaitu ZEB1, ZEB2 dan vimentin. Lebih lanjut lagi, penelitian lain juga menunjukkan famili miR-200 merupakan inhibitor kuat terhadap EMT, dan EMT terjadi karena hilangnya famili miR-200 sebagai akibat dari peningkatan regulasi dari ZEB1 atau ZEB2. Dapat disimpulkan pula bahwa famili miR-200 mendapat kemampuan menghambat migrasi sel dengan menargetkan ZEB1 dan ZEB2.^{2,11,24}



Gambar 5. Ekspresi famili miR-200 pada EMT dan MET²⁰

Efek famili miR-200 terhadap intravasasi sel tumor

Intravasasi merupakan tahapan kompleks di mana sel-sel kanker memasuki pembuluh darah atau sistem limfatik. Hal ini dapat terjadi karena adanya perubahan pada gen yang membantu kemampuan sel kanker untuk melintasi dasar dan membran endotelial yang membentuk dinding pembuluh darah. *Notch signaling* dan *tumor-associated macrophages* (TAMs) merupakan contoh dua mekanisme yang positif memodulasi intravasasi dari sel kanker. Pembuluh darah baru yang dibentuk oleh tumor primer mudah bocor dan juga memfasilitasi intravasasi. Ekspresi famili miR-200 menurunkan kemampuan sel kanker untuk memasuki aliran darah dan over ekspresi dari E-cadherin juga menurunkan jumlah sel di aliran darah. Namun hanya sedikit penelitian dalam hal mekanisme bagaimana keluarga miR-200 menurunkan intravasasi sel kanker. Hal tersebut sebagian karena sulitnya mengukur sel yang berintrasasi ke dalam aliran darah dan famili miR-200 yang

memiliki efek yang sangat kuat dalam menekan metastase pada tahap awal. Dibutuhkan banyak penelitian untuk mengetahui dengan pasti proses intravasasi tersebut.²

Peranan keluarga miR-200 terhadap kemampuan survival sel tumor di dalam sirkulasi

Setelah tumor berhasil mengintrasasi ke dalam aliran darah maka sel tumor dapat beredar ke seluruh tubuh. Sel-sel tumor yang telah berhasil memasuki aliran darah ini dikenal sebagai *circulating tumor cells* (CTCs). Untuk dapat bertahan di aliran darah CTC mengadaptasi profil molekuler yang mendukung keberadaan sel tumor di aliran darah. Oleh karena itu CTC sering melakukan program ulang beberapa program seluler misalnya apoptosis dan anoikis untuk dapat bertahan. Keluarga miR-200 menunjukkan kemampuan untuk meregulasi apoptosis dan anoikis sehingga dapat berefek pada keberadaan sel tumor di sirkulasi.²

Anoikis merupakan tipe apoptosis yang dipicu oleh penempelan sel dan ECM yang tidak adekuat. Gangguan pada proses *signalling* yang kompleks ini dapat membuat sel tumor bertahan pada sistem sirkulasi yang harusnya tidak sesuai dengan sel tumor.²

Uhlman dkk menemukan bahwa ekspresi yang berlebihan dari miR-200b/c/429 secara signifikan menurunkan viabilitas dan meningkatkan apoptosis pada sel kanker payudara MDA-MB-231. Telah dibuktikan pula bahwa PLC γ 1 merupakan target langsung dari miR-200b/c/429 dan knockdown PLC γ 1 menyebabkan menurunnya viabilitas sel dan meningkatkan aktivitas capcase.²⁹

Howe dkk mendemonstrasikan bahwa kadar miR-200c secara signifikan berkurang pada sel kanker payudara triple negatif BT549 and MDA-MB-231. Pengekspresian miR-200c secara stabil memicu anoikis pada sel-sel tersebut dengan secara langsung menargetkan TrkB yang merupakan suatu *neurotrophic tyrosine receptor kinase*.³⁰

Zhang dkk juga melakukan studi terhadap peranan miR-200 pada anoikis di sel kanker payudara. Transfeksi dari miR-200b pada MDA-MB-231, BT549, dan Hs578T TNBC meningkatkan jumlah sel apoptotik pada kultur yang disuspensi. Pin1, *peptidylprolyl cis/trans isomerase* dan NIMA-interacting 1 telah diketahui sebagai target dari miR-200b dan pengekspresian miR-200b secara simultan menghasilkan penurunan jumlah sel yang mengalami anoikis pada kultur.³¹

Namun hasil yang berbeda ditemukan pada studi yang dilakukan oleh Yu dkk di mana ekspresi miR-200a membuat sel kanker payudara menjadi resisten terhadap anoikis. YAP1, *yes-associated protein 1*, merupakan target langsung dari miR-200a dan menyebabkan sel dapat menghindari dari anoikis. Adanya hasil yang berbeda ini memerlukan penelitian lebih lanjut.³²

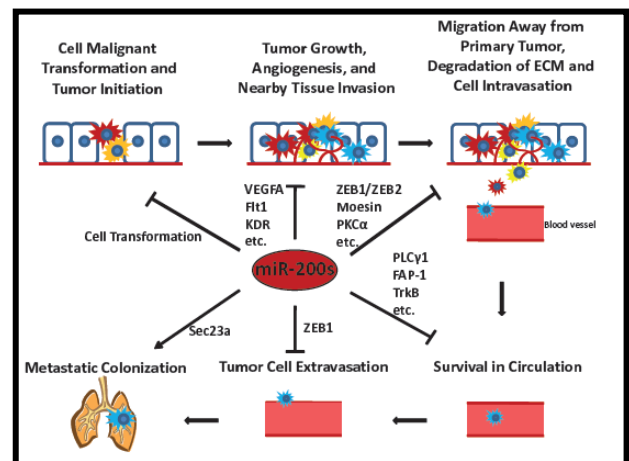
Efek keluarga miR-200 terhadap ekstrasvasi sel tumor dan kolonisasi metastasis

Tahap terakhir dari metastasis melibatkan CTC yang bertahan di pembuluh darah dan selanjutnya melakukan ekstrasvasi keluar dari pembuluh darah serta berkolonisasi pada organ lain. Agar ekstrasvasi dapat terjadi CTC harus dapat melakukan kontak dengan endotelium dengan cara menyumbat pembuluh darah kecil atau secara spesifik menempel pada endotelium. Pada saat sel tumor ekstrasvasi dari pembuluh darah maka sel-sel tersebut cenderung untuk mengalami proses MET yang kemungkinan besar disebabkan oleh hilangnya signal untuk EMT yang diperoleh dari tumor primer. MET memfasilitasi penempatan sel kanker pada organ lain dengan memungkinkan sel kanker untuk memulihkan sifat-sifat epitelnya. Pada saat sel kanker telah menepati organ lain maka sel kanker akan mulai berproliferasi dan berkolonisasi. Hal ini bertolak belakang dengan efek inhibisi dari miR-200 pada tahap awal metastasis. Beberapa studi telah

menunjukkan bahwa miR-200 mendukung terjadinya kolonisasi maetastasis.²¹

Untuk mempelajari peranan miR-200 pada tahap akhir dari kaskade metastasis, Korpall dkk membandingkan kadar miR-200 pada tumor primer dan metastasis dan menemukan bahwa miR-200 memiliki kadar lebih tinggi pada tumor metastase sekunder.³³

Beberapa studi menyimpulkan bahwa walaupun miR-200 menurunkan jumlah sel kanker pada aliran darah namun sel kanker tersebut yang memiliki kadar ekspresi miR-200 yang tinggi serta dapat melewati tahap ekstrasvasi lebih mampu untuk membentuk kolonisasi pada organ lain.²



Gambar 6. Peranan miR-200 pada kaskade metastasis²

3. Kesimpulan

Penelitian mengenai keluarga miR-200 telah meningkatkan wawasan kita tentang peranan pentingnya di bidang perkembangan kanker dan progresi kanker melalui jalur target berbagai protein yang penting. mir-200 memiliki fungsi penting sebagai *tumorsuppressor* dan *inhibitor metastase*.miR-200 berperan secara fisiologis maupun patologis. Dalam peranannya pada kanker mir-200 terlibat pada tahap kaskade metastasis dan mempengaruhi berbagai komponen yang terlibat dalam kaskade metastasis. Walaupun telah banyak peneliti yng dilakukan

mengenai pran dan fungsi dari miR-200 tetapi masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme bagaimana miR-200 mempengaruhi inisiasi kanker, metastasis dan kekambuhan. Diharapkan dengan pemahaman lebih lanjut mengenai efek miR-200 maka dapat dikembangkan metode diagnosis, terapi dan prognosis yang lebih akurat dengan menggunakan famili miR-200.

Daftar Pustaka

1. Zhou L, Liu F, Wang X, Ouyang G. The roles of miRNAs in the regulation of tumor metastasis. *Cell & Bioscience*. 2015;5(32):1-12.
2. Humphries B, Yang C. The miRNA-200 family: small molecules with novel roles in cancer development, progression and therapy. *Oncotarget*. 2015;6(9):6472-98.
3. Creighton CJ, Gibbon DL, Kurie JM. The role of epithelial-mesenchymal transition programming in invasion and metastasis: a clinical perspective. *Cancer Management and Research*. 2013;5(9):187-95.
4. Dykxhoorn DM. miRNAs and metastasis: little RNAs go a long way. *Cancer Res*. 2010;70(16):6401-6.
5. Hurst DR, Edmonds MD, Welch DR. Metastamir - the field of metastasis-regulatory microRNA is spreading. *Cancer Res*. 2009;69:7495-8.
6. Kavitha N, Vijayarathna S, Jothy SL, Oon CE, Chen Y, Kanwar JR, et al. MicroRNAs: Biogenesis, Roles for Carcinogenesis and as Potential Biomarkers for Cancer Diagnosis and Prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(18):7489-97.
7. Mongroo PS, Rustgl AK. The role of the miR-200 family in epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Biology and Therapy*. 2010;10(3):219-22.
8. Lopez AD, Bueno GM, Cano A. Role of miRNA in epithelial to mesenchymal transition and metastasis and clinical perspectives. *Cancer Management and Research*. 2014;6:205-16.
9. Kinose Y, Sawada K, Nakamura K, Kimura T. The Role of MiRNAs in Ovarian Cancer. *BioMed Research International*. 2014:1-11.
10. Uppal A, Ferguson MK, Posner MC, Hellman S, Khodarev NN, Weichselbaum RR. Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs. *Clin Exp Metastasis*. 2014;31:735-48.
11. Zaravinos A. The Regulatory Role of MiRNAs in EMT and Cancer. *Journal of Oncology*. 2015:1-13.
12. Feng X, Wang Z, Fillmore R, Xi Y. MiR-200, a new star miRNA in human cancer. *Cancer Lett*. 2014;344(2):166-73.
13. Peter ME. Let-7 and miR-200 miRNAs: Guardians against pluripotency and cancer progression. *Cell Cycle*. 2009;8(6):843-52.
14. Takahashi R, Miyazaki H, Ochiya T. The Roles of MiRNAs in Breast Cancer. *Cancers*. 2015 7:598-616.
15. Baranwal S, Alahari SK. miRNA control of tumor cell invasion and metastasis. *Int J Cancer*. 2010;126(6):1283-90.
16. Gregory RI, Shiekhattar R. MicroRNA Biogenesis and Cancer. *Cancer Res*. 2005;65(9):3509-12.
17. O'Day E, Lal A. miRNAs and their target gene networks in breast cancer. *Breast Cancer Research*. 2010;12:201-17.
18. Korpai M, Kang Y. The emerging role of miR-200 family of miRNAs in epithelial mesenchymal transition and cancer metastasis. *RNA Biol*. 2008;5(3):115-9.
19. Tang S, Bonaroti J, Unlu S, Liang X, Tang D, Zeh HJ, et al. Sweating the small stuff: miRNAs and genetic changes define pancreatic cancer. *Pancreas*. 2013;42(5):740-59.
20. Hilmarisdottir B, Briem E, Bergthorsson JT, Magnusson MK, Gudjonsson T. Functional Role of the miRNA-200 Family in Breast Morphogenesis and Neoplasia. *Genes*. 2014;5:804-20.

21. Roybal JD, Zang Y, Ahn YH, Yang Y, Gibbons DL, Baird BN, Alvarez C, Thilaganathan N, Liu DD, Saintigny P, Heymach JV, Creighton CJ, Kurie JM. miR-200 inhibits lung adenocarcinoma cell invasion and metastasis by targeting Flt1/VEGFR1. *Mol Cancer Res.* 2011;9:25–35
22. Pecot CV, Rupaimoole R, Yang D, Akbani R, Ivan C, Lu C, et al. Tumour angiogenesis regulation by the miR-200 family. *Nat Commun.* 2013;4:1-29.
23. Guo F, Kerrigan BCP, Yang D, Hu L, Shmulevich I, Sood AK, et al. Post-transcriptional regulatory network of epithelial-to-mesenchymal and mesenchymal-to-epithelial transitions. *Journal of Hematology & Oncology* 2014;7(19):2-11.
24. Brabletz S, Brabletz T. The ZEB/miR-200 feedback loop—a motor of cellular plasticity in development and cancer? *EMBO report.* 2010;11:670-7.
25. Gregory PA, Bracken CP, Bert AG, Goodall GJ. MiRNAs as regulators of epithelial mesenchymal Transition. *Cell Cycle.* 2008;7:3112-8.
26. Muralidhar GG, Barbolina MV. The miR-200 Family: Versatile Players in Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16:16833-47.
27. Park SM, Gaur AB, Lengyel E, Peter ME. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes & Development.* 2008;22:894–907.
28. Gregory PA, Bert AG, Paterson EL, Barry SC, Tsykin A, Farshid G, Vadas MA, Khew-Goodall Y, Goodall GJ. The miR-200 family and miR-205 regulate epithelial to mesenchymal transition by targeting ZEB1 and SIP1. *Nat Cell Biol.* 2008;10:593–601.
29. Uhlmann S, Zhang JD, Schwäger A, Mannsperger H, Riazalhosseini Y, Burmester S, Ward A, Korf U, Wiemann S. miR-200bc/429 cluster targets PLCγ1 and differentially regulates proliferation and EGF-driven invasion than miR-200a/141 in breast cancer. *Oncogene.* 2010;29:4297–4306
30. Howe EN, Cochrane DR, Cittelly DM, Richer JK. miR-200c Targets a NF-κβ Up-Regulated TrkB/NTF3 Autocrine Signaling Loop to Enhance Anoikis Sensitivity in Triple Negative Breast Cancer. *PLoS ONE.* 2012;7:e49987.
31. Zhang X, Zhang B, Gao J, Wang X, Liu Z. Regulation of the MicroRNA 200b (miRNA-200b) by Transcriptional Regulations PEA3 and ELK-1 Protein Affects Expression of Pin1 Protein to Control Anoikis. *J Biol Chem.* 2013;288:32742–32752.
32. Yu SJ, Hu JY, Kuang XY, Luo JM, Hou YF, Di GH, Wu J, Shen ZZ, Song HY, Shao ZM. MicroRNA-200a Promotes Anoikis Resistance and Metastasis by Targeting YAP1 in Human Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19:1389–1399.
33. Korpál M, Lee ES, Hu G, Kang Y. The miR-200 Family Inhibits Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Cell Migration by Direct Targeting of E-cadherin Transcriptional Repressors ZEB1 and ZEB2. *J Biol Chem.* 2008;283:14910–14914